

⑫ 公開特許公報(A)

平1-254621

⑮ Int. Cl.

A 61 K 9/00
9/14

識別記号

庁内整理番号

A-7417-4C
K-7417-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)10月11日

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全4頁)

⑭ 発明の名称 薬剤担体および徐放性薬剤ならびにそれらの製造方法

⑯ 特 願 昭63-81963

⑰ 出 願 昭63(1988)4月1日

特許法第30条第1項適用 昭和63年1月20日発行の「化学工業日報」に掲載

⑱ 発 明 者 平 林 深 東京都小平市小川東町1丁目16番21号

⑲ 出 願 人 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

⑳ 代 理 人 弁理士 渡辺 望稔

明 細 書

1. 発明の名称

薬剤担体および徐放性薬剤ならびにそれらの
製造方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 絹フィブロインの多孔質体で構成されることを特徴とする薬剤担体。
- (2) 前記薬剤担体は粉末状である請求項1に記載の薬剤担体。
- (3) 前記薬剤担体はフィルム状である請求項1に記載の薬剤担体。
- (4) 絹フィブロイン水溶液を凍結乾燥し、粉砕することを特徴とする薬剤担体の製造方法。
- (5) 絹フィブロイン水溶液中のフィブロインをゲル化させフィルムを形成することを特徴とする薬剤担体の製造方法。
- (6) 絹フィブロインのゲル化は、pHの調整により行う請求項5に記載の薬剤担体の製造

方法。

(7) 絹フィブロインの多孔質体と、この多孔質体に包含された薬剤とを含むことを特徴とする徐放性薬剤。

(8) 前記徐放性薬剤は粉末状である請求項7に記載の徐放性薬剤。

(9) 前記徐放性薬剤はフィルム状である請求項7に記載の徐放性薬剤。

(10) 絹フィブロイン水溶液を凍結乾燥し、粉砕し、粉末化することを特徴とする徐放性薬剤。

(11) 絹フィブロイン水溶液中に薬剤を加え、フィブロインをゲル化させフィルムを形成することを特徴とする徐放性薬剤の製造方法。

(12) 絹フィブロインのゲル化は、pHの調整により行う請求項11に記載の徐放性薬剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は薬剤を担持させるための担体、担持した薬剤を徐放させることのできる薬剤およびその製造方法に関するものである。

<従来の技術>

従来より薬剤を徐放する薬品は、種々知られているが、絹を構成するフィブロインを用いた薬剤担体および徐放性薬剤はまだ知られていない。

<発明が解決しようとする課題>

上述した従来の徐放性薬品には、生体適合性、徐放性の持続性などの多くの問題点が指摘されていた。

本発明者は、従来より絹について鋭意研究を重ねてきたが、このたび絹を構成するフィブロインを用いて、生体適合性がよく、薬剤を徐放

し水溶液を凍結乾燥し、粉碎することにより得られ、また粉末状の徐放性薬剤は、絹フィブロイン水溶液と薬剤を混合した後、凍結乾燥し、粉碎し粉末化することにより得られる。

本発明のフィルム状の薬剤担体は、絹フィブロイン水溶液をそのままあるいはこれに薬剤を添加した後ゲル化させフィルムを形成することにより得られ、そのゲル化はpHの調整により行うのが好ましい。

以下、本発明について更に詳細に説明する。

本発明は、従来全く知られていなかった絹成分の薬剤担体および徐放性薬剤への応用に関するものである。絹糸はカイコが吐き出す繊維状タンパク質で2本のフィブロイン繊維がセリシンで固められた状態のものである。

本発明はこれらの内、フィブロイン繊維を利用するものでフィブロイン繊維は従来より製練によりセリシンを溶解除去することにより得られている。フィブロインはグリシン(Gly)とアラニン(Ala)

することのできる薬剤担体および徐放性薬剤を開発することに成功した。

すなわち、本発明は、薬剤を三次元網状構造の空洞内に良好に保持し、この薬剤を徐々に放出する能力にすぐれ、また生体適合性上も問題のない薬剤担体および徐放性薬剤ならびにそれらの製造方法を提供することを目的とするものである。

<課題を解決するための手段>

本発明の第1の態様によれば、絹フィブロインの多孔質体で構成されることを特徴とする薬剤担体が提供される。

本発明の第2の態様によれば、絹フィブロインの多孔質体と、この多孔質体に包含された薬剤とを含むことを特徴とする徐放性薬剤が提供される。

以上のような薬剤担体および徐放性薬剤は粉末状であってもフィルム状であってもよい。

本発明の粉末状の薬剤担体は、絹フィブロイン

を非常に多く含むタンパク質で、

$(Gly, Ala, X)_n$ (Xは、Gly、Ala、以外のアミノ酸)で表わされる組成であるといわれている。

本発明においてはこのフィブロインの水溶液を用いる。フィブロイン水溶液を得るには、例えばまず絹糸をNa₂CO₃の0.5%溶液、沸騰水などに浸漬することによりセリシンを除去し、フィブロイン繊維を得、これをLiBr飽和水溶液、CaCl₂、CaCl₂ + EtOHなどの中性塩を含む溶液に入れると容易に溶解する。この溶解液を透析して脱塩すると透明な再生フィブロイン溶液が得られる。

このフィブロイン水溶液を凍結乾燥して粉末化すればシルクパウダーが得られ、キャストすればシルクフィルムが得られ、ゲル化すればプリン状物質を得ることができる。また、フィブロインをゲル化、すなわち、架橋させたものはβ構造をとり、三次元の網目構造となり、

多孔質体をなす。

本発明は、絹フィブロインの多孔質体で構成される薬剤担体およびこれに薬剤を保持せしめた徐放性薬剤を提供する。

ここで薬剤とは、ヘパリン、ウロキナーゼ、インスリンなどの薬剤を意味する。また、絹フィブロインを用いた薬剤担体および徐放性薬剤には、甘味料、着色剤、香料、増量剤など一般に薬剤に添加される添加剤を含ませてもよい。また経口のみならず、静注可能な剤型としてもよい。

このような絹フィブロインを用いた薬剤担体および徐放性薬剤は以下に述べるような方法により製造することができる。

まず、上述したような方法によりフィブロイン水溶液を調製する。薬剤担体および徐放性薬剤に用いるのであるから、中性塩としては CaCl_2 、 EtOH など人体に有害とならないものを用いるのがよい。

このようにして得られたフィブロイン水溶液

早くゲル化することができる。pHの調製にはたとえばクエン酸などの有機酸を用いるのがよい。

このようにして薬剤を加えたあるいは加えないフィブロイン水溶液をゲル化させると、フィブロインが架橋して三次元網目構造の多孔質体が形成され、薬剤を加えた場合は該多孔質体の空洞部分に薬剤が包含されて徐放性薬剤が得られる。

得られた絹フィブロインの薬剤を含むあるいは含まない徐放性薬剤および薬剤担体は、フィブロインの濃度に応じてその担体の有孔率、薬剤保持量、生体中における持続性などを調節することができる。

そしてこの絹フィブロインの薬剤担体は生体適合性にすぐれ、その三次元網目構造の多孔質体中に薬剤を担持せしめることにより薬剤を徐々に放出する徐放性のすぐれた徐放性薬剤が得られる。

以上の説明は、粉末状あるいはフィルム状の

を凍結乾燥し、粉砕すれば、粉末状の多孔質の薬剤担体を得られる。この薬剤担体の多孔質体中に薬剤を保持せしめると、多孔質体中から薬剤が徐々に放出される徐放性薬剤が得られる。

また、凍結乾燥する前にフィブロイン水溶液に薬剤を混合しておけば、多孔質体中から薬剤が徐々に放出される徐放性薬剤が得られる。

また、フィブロイン水溶液に上述した薬剤を加えあるいは加えることなく、よく混合してからフィルム状にゲル化すると、それぞれ徐放性薬剤および薬剤担体を得られる。フィブロイン水溶液は濃度が約1%以上あれば、放置しておいてもゲル化する。しかし、短時間で製造するためにはゲル化を促進する方が好ましく、その方法としてはpHの調製、セリシンの添加、フィブロインを変質させない程度の加温など多くの方法を用いることができる。

pHの調製によりゲル化を行う時には、アルカリ側よりも酸性側にするのがよく、特にフィブロインの等電点である $\text{pH} \approx 4$ 付近にすると

担体および薬剤について行ったが、用途に応じて他の形態をとってもよい。

なお、フィブロイン水溶液を得るために用いるフィブロイン源としては、くずまゆ、くず絹糸など安価なものを用いることもでき、したがって絹フィブロインの薬剤担体および徐放性薬剤も安価に製造することができる。

<実施例>

以下、本発明を実施例につき具体的に説明する。

(実施例1)

フィブロイン水溶液は屑糸、屑繭を原料として精練は常法に従い、溶比50倍量の0.5%炭酸ナトリウム溶液で液温90℃(湯浴中)、30分間2回行った。次に塩化カルシウム・エタノール混合水溶液にフィブロインを溶解し、吸引ろ過した後セルロースチューブに注ぎ、純水中で Ca^{2+} イオンが認められなくなるまで透析して濃度4%のフィブロイン水溶液を

調製した。

このフィブロイン水溶液100mlにヘパリンを2g溶解し、常法に従い凍結乾燥して粉碎し、粉末状の徐放性薬剤を得た。この徐放性薬剤1gを水50ml中に投入し、水中のヘパリン濃度の上昇を調べたところ、時間とともにヘパリン濃度が徐々に増加し、4時間後にほぼ投入前の徐放性薬剤1g中に予め含まれていたヘパリン濃度と同程度の濃度となった。

(実施例2)

実施例1で得られたフィブロイン水溶液100mlにヘパリンを2g添加してクエン酸を用いてpH4に調整してゲル化させ、ヘパリン保持フィブロインのゲルフィルムを得た。実施例1と同じようにして徐放性試験を行ったところ、ほぼ同様な結果が得られた。

<発明の効果>

フィブロイン水溶液を凍結乾燥あるいはゲル化させて得た多孔質薬剤担体は生体適合性にす

ぐれている。これに薬剤を担持させた薬剤は多孔質体から徐々に薬剤が放出されるという持続的薬効が得られる。この薬剤担体あるいは徐放性薬剤は粉末状あるいはフィルム状など用途に応じて種々の形態で用いることができる。

また、フィブロイン水溶液の調製は、くずまゆなど安価な材料から安価かつ大量に、簡単に行うことができるから、絹フィブロインを用いて薬剤担体および徐放性薬剤を安価かつ大量に製造することができる。

特許出願人 テルモ株式会社
代理人 弁理士 渡辺 望 稔

